



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 18 394 A 1**

⑤① Int. Cl. 7: **A 61 L 27/12**  
C 04 B 38/00

②① Aktenzeichen: 100 18 394.8  
②② Anmeldetag: 13. 4. 2000  
④③ Offenlegungstag: 7. 12. 2000

③⑩ Unionspriorität:

11-105579 13. 04. 1999 JP

⑦① Anmelder:

Toshiba Ceramics Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP;  
National Institute for Research in Inorganic  
Materials-Science and Technology Agency,  
Tsukuba, Ibaraki, JP; Toshiba Denko Co. Ltd.,  
Tokio/Tokyo, JP

⑦④ Vertreter:

Patentanwälte Ruff, Beier und Partner, 70173  
Stuttgart

⑦② Erfinder:

Imura, Kohichi, Hadano, Kanagawa, JP; Uemoto,  
Hideo, Hadano, Kanagawa, JP; Hojo, Akimichi,  
Hadano, Kanagawa, JP; Tanaka, Junzo, Tsukuba,  
Ibaraki, JP; Kikuchi, Masanori, Tsukuba, Ibaraki, JP;  
Suetsugu, Yasushi, Tsukuba, Ibaraki, JP; Yamazaki,  
Hiraku, Tokio/Tokyo, JP; Kinoshita, Masami,  
Tokio/Tokyo, JP; Minowa, Nobuaki, Tokio/Tokyo, JP

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑤④ Poröser Calciumphosphat-Sinterkörper und dessen Herstellung

⑤⑦ Ein poröser Kalziumphosphat-Sinterkörper, der sphärische Poren umfaßt, die miteinander im wesentlichen durch den Körper hindurch kommunizieren, mit einer Porosität von 55% oder mehr und 90% oder weniger und welcher einen durchschnittlichen Durchmesser der zwischen den Poren kommunizierenden Teile von 50 µm oder mehr, einen Porendurchmesser von 150 µm oder mehr und eine Dreipunkt-Biegefestigkeit von 5 MPa oder mehr hat und ein Verfahren zur Herstellung desselben.

DE 100 18 394 A 1

DE 100 18 394 A 1

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

## Gebiet der Erfindung

Diese Erfindung betrifft einen porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper, der als Ersatz- oder Reparaturmaterial für Knochen oder Zahn, Trägermaterial für Arzneimittel-Verabreichung und allmähliches Freisetzungssystem und als ein Kultur(gefäß) oder Induktionsgefäß für Knochen oder knorpeliges oder anderes Gewebe und Organe nutzbar ist, und ein Verfahren zur Herstellung desselben. Insbesondere betrifft sie einen porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper, der eine poröse Struktur hat und hervorragend in Eigenschaften wie Affinität mit einem lebenden Körper, Zell- und Gewebe-eindringvermögen, welches notwendig für Knochenbildung ist, physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften ist und ein Verfahren zur Herstellung desselben.

## Beschreibung des Standes der Technik

Als die Materialien, die für künstliche Knochen, künstliche Zähne und Ersatz von Knochen (im folgenden als "Knochenfüller" bezeichnet) in Zahnheilkunde, Gehirnchirurgie und orthopädischer Chirurgie genutzt werden, sind die nichttoxischen bevorzugt, die ausreichend in mechanischer Festigkeit, hochaffinitiv mit einem lebenden Körper um die direkte Verbindung damit zu ermöglichen, und in vivo natürlich sind, um natürlich durch einen neugeformten Knochen ersetzbar zu sein.

Aus diesem Gesichtspunkt wurde ein Knochenfüller mit einer porösen Struktur bestehend aus einer Kalziumphosphat-Komponente benutzt.

Als ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Knochenfüllers, der eine poröse Struktur hat, ist es bekannt, ein Rohmaterialpulver mit einem thermisch abbaubaren Material zu mischen, das Gemisch in eine vorgeschriebene Form zu gießen, das Entfernen des thermisch zersetzbaren Materials durchzuführen und das Rohmaterialpulver durch Erhitzen zu sintern (japanisches offengelegtes Patent Nr. 60-217 63, japanisches offengelegtes Patent Nr. 60-168 79).

Bei diesen bekannten Verfahren ist aber der Kontakt des thermisch zersetzbaren Materials, welches zur Bildung von Poren zugesetzt wird, nicht notwendigerweise einheitlich und die geformten Poren neigen größtenteils dazu, offene Zellen zu sein. Sogar wenn die gebildeten aneinandergrenzenden Poren in Kontakt und ununterbrochen zueinander sind bzw. ineinander übergehen, ist die Querschnittsfläche bzw. der Schnittbereich des kommunizierenden Teils von jeder Pore (im folgenden als "kommunizierender Teil" bezeichnet) minimiert. In einer solchen Porenstruktur ist es schwer die Zellen, die notwendig für die Knochenbildung sind (Osteoblasten und verwandte Zellen), zu veranlassen, gleichmäßig in jede Pore einzudringen.

Als ein Verfahren zur Erhöhung der Querschnittsfläche des kommunizierenden Teils ist es daher bekannt, die Oberflächen von verbrennbaren sphärischen Partikeln mit einem Binder zu bedecken, ein Aggregat der Partikel in einer Gießform unterzubringen und anschließend unter Druck zu setzen, so daß der Oberflächenteil von jedem Partikel in einem Kontaktzustand mit der Oberfläche der anderen Partikel fixiert ist, die angrenzend um es angeordnet sind, die Räume zwischen den Partikeln mit einer Aufschlammung bzw. einem Schlamm zu füllen, die durch Suspendierung eines Kalziumphosphatpulvers hergestellt ist, welche dann getrocknet und verfestigt wird, weiterhin den gebildeten Körper zu erhitzen, um die brennbaren sphärischen Partikel und den Bin-

der zu zersetzen und zu entfernen und dann eine Sinterung durchzuführen (japanisches offengelegtes Patent Nr. 7-29 1759).

Der Knochenfüller von poröser Struktur, der gemäß diesem Verfahren hergestellt wurde, hat eine ausreichende Querschnittsfläche des kommunizierenden Teils.

Jedoch wird bei der Kontaktfixierung der verbrennbaren sphärischen Partikel durch Druck das Problem nicht beachtet, daß der Skeletteil, der den porösen Körper bildet, wegen einer großen Kontraktion, die zur Zeit des Wechsels des gefüllten Zustand des Pulvers durch das Entfernen der Feuchtigkeit aus der Aufschlammung verursacht wird, dazu neigt zu brechen, obwohl die verbrennbaren sphärischen Partikel, die durch Trocknen fixiert sind, sich kaum dimensional verändern, obwohl der Bruch der porösen Struktur bei dem Rücksprung durch Begrenzen der Druckkraft einigermaßen berücksichtigt wird.

Weiterhin verursachen die fixierten brennbaren sphärischen Partikel bei dem Temperaturerhöhungsschritt eine hohe thermische Ausdehnung, bis die fixierten brennbaren sphärischen Partikel thermisch zersetzt und entfernt werden, während der Skeletteil, der den porösen Körper bildet, der aus dem gefüllten Körper aus dem Rohmaterialpulver gebildet ist, sich nicht so sehr thermisch ausdehnt. Daher ist der Unterschied in thermischer Ausdehnung erhöht, woraus sich ein einfaches Brechen des Skeletteils ergibt, welcher den porösen Körper bildet. Dieses Problem wird nicht berücksichtigt.

Außerdem wird auch nicht das Problem berücksichtigt, daß ein großer Anteil von Gas, welches bei der thermischen Zersetzung der brennbaren sphärischen Partikel und des Binders gebildet wird, nicht nach außen dringen kann, und der resultierende Druck ein Reißen des inneren Teils des porösen Körpers verursacht.

Daher ist es schwierig, gemäß solcher herkömmlicher Verfahren eine ausreichende mechanische Festigkeit zu schaffen.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Diese Erfindung hat die Aufgabe, einen porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper bereitzustellen, der eine poröse Struktur hat, die ausreichende mechanische Festigkeit hat und hohe Affinität mit einem lebenden Körper zeigt und die Poren umfaßt, die im wesentlichen einheitlich in gegenseitig kommunizierendem Zustand liegen, so daß Osteoblasten und verwandte Zellen leicht in die meisten der Poren eindringen können sowie ein Verfahren zur Herstellung desselben.

Diese Erfindung stellt einen porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper und ein Verfahren zur Herstellung desselben bereit, wie in jedem Anspruch beschrieben.

## DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In einer bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung umfaßt der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper sphärische Poren, die miteinander im wesentlichen durch den porösen gesinterten Körper hindurch kommunizieren. Die Porosität beträgt 5% oder mehr und 90% oder weniger (vorzugsweise 60-85%). Der durchschnittliche Durchmesser der zwischen den Poren kommunizierenden Teile bzw. Bereiche beträgt 50 µm oder mehr (vorzugsweise 100-4000 µm). Der Porendurchmesser beträgt 150 µm oder mehr (vorzugsweise 200-5000 µm). Die Dreipunkt-Biegefestigkeit beträgt 5 MPa oder mehr (vorzugsweise 10 MPa oder mehr).

## Messung der Porosität

Die Porosität des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers wird gemäß der folgenden Methode gemessen. Ein dichter gesinterter Körper, der die gleiche Zusammensetzung wie ein zu messender poröser gesinterter Kalziumphosphat-Körper hat, der zu messen ist, wird vorbereitend hergestellt, und eine Messung durch Verwendung eines wirklichen Dichtemessers durchgeführt, um die wirkliche Dichte ( $\rho_*$ ) zu bestimmen. Der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper wird zu einem Würfel oder Zylinder bearbeitet, und die Dimension wird gemessen, um das Volumen durch Rechnung zu bestimmen. Weiterhin wird das Gewicht gemessen, und dieses Gewicht wird durch das Volumen geteilt, um die Dichte ( $\rho$ ) zu bestimmen. Unter Verwendung dieser Werte wird die Porosität (P) gemäß dem folgenden Ausdruck errechnet.

$$P = 1 - \rho/\rho_*$$

Der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper wird in ein Harz eingebettet und das resultierende Harz wird poliert und mikroskopisch beobachtet, um die Fläche ( $A_p$ ) des Porenanteils und die Fläche ( $A_m$ ) des Teils zu bestimmen, in dem die Fläche des Porenanteils durch Bildanalyse gemessen wurde. Unter Verwendung dieser Werte wird die Porosität (P) gemäß dem folgenden Ausdruck errechnet.

$$P = A_p/A_m$$

## Messung des Porendurchmessers

Der Porendurchmesser des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers wird gemäß dem folgenden Verfahren gemessen. Der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper wird in ein Harz eingebettet, und dieses wird poliert und mikroskopisch beobachtet, um die im wesentlichen sphärischen Porenbereiche durch Bildanalyse zu bestimmen. Vom Gesichtspunkt der Präzision ist es vorteilhafter, eine größere Anzahl von Poren zu messen, jedoch 300 Poren oder mehr sind im allgemeinen ausreichend für die Messung. Da die hierbei bestimmte Porenfläche ein Schnitt in einer Ebene ist, die einen Teil der im wesentlichen sphärischen Pore passiert und nicht der Durchmesser der Pore, wird eine dreidimensionale Korrektur durchgeführt.

Als die Korrekturmethode wird die Johnson-Saltkov-Methode eingesetzt. In der Johnson-Saltkov-Methode kann die Durchmesser-Verteilung von Poren direkt durch die Beobachtung der Fläche der Poren erhalten werden. Als der durchschnittliche Porendurchmesser wird der Porendurchmesser errechnet, der 50% des gesamten Porenvolumens in der aufsummierten Verteilung des Porenvolumens einnimmt.

Da der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper gemäß dieser Erfindung die oben beschriebenen strukturellen Merkmale hat, hat er Eigenschaften von ausreichender mechanischer Festigkeit, hoher Affinität mit einem lebenden Gewebe, um die Kopplung damit zu ermöglichen, und natürliche Extinktion in vivo, um durch einen neugebildeten Knochen natürlich ersetzbar zu sein.

Für die Verwendung als ein chemisch graduell freisetzendes Basismaterial hat er eine große Anzahl von Poren, die in der Lage sind, einen Arzneistoff ausreichend zurückzuhalten, und zwischen den Poren kommunizierende Teile, die wirksam zur graduellen Freisetzung des Arzneistoffes sind, und er behält außerdem ausreichende Festigkeit.

Der Grund, die Porosität auf 55% oder mehr und 90% oder weniger einzustellen ist unten beschrieben.

Mit einer Porosität von weniger als 55% wird die Schnittfläche der kommunizierenden Teile, die zwischen angrenzenden Poren gebildet werden, minimiert, oder es treten viele geschlossene Zellen auf, was es bei der Verwendung als Knochenfüller schwierig macht, eine ausreichende Vielzahl von Osteoblasten oder ähnlichem in den porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper diese Erfindung zu bringen, und was es bei der Verwendung als chemisch graduell freisetzendes Basismaterial schwierig macht zu gewährleisten, daß die Poren in der Lage sind, das Arzneimittel ausreichend zurückzuhalten.

Bei einer Porosität über 90% verschlechtert sich die Festigkeit des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers merklich.

Der Grund, den durchschnittlichen Durchmesser der zwischen den Poren kommunizierenden Teile auf 50  $\mu\text{m}$  oder mehr einzustellen, ist, daß die Zelleindringungseigenschaft, die notwendig für Knochenbildung ist, nicht mit weniger als 50  $\mu\text{m}$  bereitgestellt werden kann. Die obere Grenze des durchschnittlichen Durchmessers der zwischen den Poren kommunizierenden Teile ist nicht besonders begrenzt, aber sogar ein Durchmesser von etwa 8 mm ist möglich.

Der durchschnittliche Durchmesser der zwischen den Poren kommunizierenden Teile wird durch eine Quecksilber-eindringungs-Methode gemessen. Wenn der Durchmesser der kommunizierenden Teile zu groß ist um die Quecksilbereindringungs-Methode anzuwenden, wird der Schnittanteil des porösen Sinterkörpers mikroskopisch beobachtet hinsichtlich der Durchmesser der kommunizierenden Teile, und der durchschnittliche Durchmesser der zwischen den Poren kommunizierenden Teile wird als der Bereichsdurchschnittsdurchmesser errechnet.

Der Grund, den Porendurchmesser des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers auf 150  $\mu\text{m}$  oder mehr einzustellen, ist, daß der durchschnittliche Durchmesser der zwischen den Poren kommunizierenden Teile bei weniger als 150  $\mu\text{m}$  nicht auf 50  $\mu\text{m}$  oder mehr eingestellt werden kann. Die obere Grenze des Porendurchmessers ist nicht besonders begrenzt, aber sogar ein Porendurchmesser von etwa 10 mm ist möglich. Der bevorzugte Porendurchmesser ist 200–5000  $\mu\text{m}$ .

Der Grund, die Dreipunkt-Biegefestigkeit des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers auf 5 MPa oder mehr einzustellen, ist, daß die mechanische Festigkeit mit weniger als 5 MPa bei gewünschten Verwendungen des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung unzureichend ist. Die obere Grenze der Dreipunkt-Biegefestigkeit ist nicht besonders begrenzt, aber sogar eine Festigkeit von etwa 100 MPa ist möglich bzw. praktikabel.

In einem bevorzugten Kalziumphosphat-Sinterkörper gemäß dieser Erfindung besteht der Skeletteil des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers aus einem im wesentlichen verdichteten Kalziumphosphat-Sinterkörper, und dessen Oberflächenteil hat feine Unregelmäßigkeiten oder eine Schicht, die aus dem porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper besteht. Entsprechend ist die spezifische Oberflächengröße des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers 0,1  $\text{m}^2/\text{g}$  oder mehr.

Wenn der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper als Knochenfüller oder ähnliches verwendet wird, wird im allgemeinen ein Arzneistoff adsorbiert, der die Knochenbildung unterstützt. Um eine ausreichende Adsorptionsmenge zu gewährleisten, wird die spezifische Oberfläche vorzugsweise auf 0,1  $\text{m}^2/\text{g}$  oder mehr (insbesondere 0,2  $\text{m}^2/\text{g}$  oder mehr) eingestellt. Von diesem Gesichtspunkt aus besteht der Skeletteil des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers aus einem im wesentlichen dichten Kalziumphosphat-Sinterkörper und dessen Oberfläche hat geeignete feine Unregelmäßigkeiten.



Bigkeiten oder eine Schicht aus dem porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper. Durch eine solche Struktur des Oberflächenteils ist die spezifische Oberfläche erhöht, aber eine merkliche Reduzierung in der Festigkeit tritt niemals auf. Daher kann ein befriedigender Knochenfüller bereitgestellt werden.

Bei der Verwendung als Knochenfüller ermöglicht die Existenz der feinen Unregelmäßigkeiten (einschließlich Poren) auf der Oberfläche des Skeletteils des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers weiterhin das Anhaften und die Wirkung von Osteoclasten oder Osteoblasten und dann umgekehrt den natürlichen Untergang des Knochenfüllers in vivo, um durch einen neugebildeten Knochen ersetzbar zu sein. Wenn die Oberfläche des Skeletteils des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers die geeigneten feinen Unregelmäßigkeiten oder die Schicht, die aus dem porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper besteht, hat, haften die feinen Unregelmäßigkeiten an dem Knochenfüller und funktionieren effektiv. Die obere Grenze des spezifischen Oberflächenbereichs ist nicht besonders begrenzt, aber sogar eine spezifische Oberfläche von etwa  $100 \text{ m}^2/\text{g}$  ist möglich.

Der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper ist hauptsächlich zusammengesetzt aus beispielsweise  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ,  $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{CaP}_4\text{O}_{11}$ ,  $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  oder ähnlichem und umfaßt eine Verbindung aus der Gruppe von Kalziumphosphat (Verbindungen).

In der Verbindung aus der Gruppe von Kalziumphosphat, die diesen porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper bildet, kann die Komponente Ca teilweise ersetzt werden durch wenigstens eine ausgewählt aus Sr, Ba, Mg, Fe, Al, Y, La, Na, K, Ag, Pd, Zn, Pb, Cd, H und anderen seltenen Erdmetallen. Die Komponente  $(\text{PO}_4)$  kann teilweise ersetzt werden durch wenigstens eine ausgewählt aus  $\text{VO}_4$ ,  $\text{BO}_3$ ,  $\text{SO}_4$ ,  $\text{CO}_3$ ,  $\text{SiO}_4$  und ähnlichem. Weiterhin kann die Komponente  $(\text{OH})$  teilweise ersetzt werden durch wenigstens eine ausgewählt aus F, Cl, O,  $\text{CO}_3$ , I und Br.

Die Verbindung aus der Gruppe von Kalziumphosphat kann irgendein homogener Mischkristall bzw. irgendeine homogene Festlösung, substitutionelle Festlösung und interstitielle Festlösung und auch allgemein kristallin sein und kann einen nicht stöchiometrischen Defekt umfassen.

Der oben erwähnte poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper wird durch das Verfahren für die Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers wie unten beschrieben hergestellt.

Eine bevorzugte Ausführungsform eines solchen Herstellungsverfahrens umfaßt Schritte des Herstellens einer Aufschlammung durch Verteilen und/oder Lösen eines Kalziumphosphatpulvers und einer organischen Verbindung, erhärtbar durch quervernetzende Polymerisation, in einem Lösungsmittel; Aufschäumen einer Aufschlammung bis zu einem vorgeschriebenem Volumen durch Rühren und/oder Gaseinführung mit Zusatz eines Aufschäummittels zu der Aufschlammung; Aufschäumen eines Kompakt- bzw. Presskörpers (Compact) durch "Slip-cutting" nach Zusetzen von Quervernetzungs-Agens und/oder Initiator zu der Aufschlammung, um es durch Quervernetzung von organischem "Compact" zu erhärten, und Trocknen des "Compact" gefolgt von Sintern. Ein Dispergiermittel, ein bläschenformendes Agens, ein Verdicker oder ähnliches kann zu der Aufschlammung zugesetzt werden.

Als die organische Verbindung, die durch quervernetzende Polymerisation erhärtbar ist, können verschiedene quervernetzende, polymerisierbare Materialien verwendet werden und auch Polyvinyl-Alkohol, Methyl-Methacrylat und Methylzellulose. Insbesondere wird ein lineares, ver-

zweigtes oder Block-Polymer, welches eine Aminogruppe enthält, vorzugsweise verwendet, da es zu der Dispersion des Rohmaterialpulvers wegen seiner hohen kationischen Eigenschaft beitragen kann, um eine befriedigende Aufschlammung zu produzieren, und außerdem ein befriedigendes quervernetztes Polymer durch die Kombinationsverwendung mit dem Quervernetzungsagens wie unten beschrieben bereitstellt.

Als das Quervernetzungsagens kann jedes quervernetzbar einer ausgewählten quervernetzenden polymerisierbaren organischen Verbindung verwendet werden. Insbesondere wenn die quervernetzende polymerisierbare organische Verbindung, die eine Aminogruppe wie Polyacrylamid, Polyethylenimin oder Polypropylenimin hat, verwendet wird, wird eine Epoxyverbindung, die zwei oder mehr Epoxygruppen wie Sorbitolpolyglycydylether, Polyglycerolpolyglycydylether, Pentaerythritolpolyglycydylether, Diglycerolpolyglycydylether, Glycerolpolyglycydylether, Polymethylolpropanpolyglycydylether oder ähnliches hat, vorzugsweise verwendet.

Als das Aufschäumagens können kationische, anionische, amphoterische und nicht-ionische oberflächenaktive Agensieneingesetzt werden. Wenn das lineare, verzweigte oder Block-Polymer, welches eine Aminogruppe wie Polyacrylamid, Polyethylenimin oder Propylenimin hat, insbesondere als das quervernetzende polymerisierbare organische Material ausgewählt wird, resultiert die Verwendung des nicht-ionischen oberflächenaktiven Agens oft in der Bildung eines ionischen Komplexes durch den Unterschied in ionischer Eigenschaft, welches den Arbeitsgang der Aufschäumung schwierig macht. In diesem Fall ist die Verwendung der kationischen oberflächenaktiven Agenzien nicht erwünscht.

Der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper, welcher einen Skeletteil umfaßt, der aus einem im wesentlichen verdichteten Kalziumphosphat-Sinterkörper besteht, der einen Oberflächenteil mit feinen Unregelmäßigkeiten oder eine Schicht bestehend aus dem porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper hat, und der eine spezifische Oberfläche von  $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$  oder mehr hat, kann gemäß dem unten beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Zum Beispiel wird der Oberflächenteil des Skeletteils, der aus einem im wesentlichen dichten Kalziumphosphat-Sinterkörper des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers besteht, mit einer Säure geätzt, um feine Unregelmäßigkeiten auf der Oberfläche des Skeletteils bereitzustellen. Namentlich wird der Korngrenzenbereich der Oberfläche des Skeletteils, welcher aus dem im wesentlichen dichten Kalziumphosphat-Sinterkörper besteht, durch das Ätzen mit der Säure gelöst, und feine Unregelmäßigkeiten werden folglich auf der Oberfläche des Skeletteils gebildet. Als Säure, die für das Ätzen verwendet wird, können zusätzlich zu Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure und Bernsteinsäure verschiedene Säuren verwendet werden. Der pH des Ätzmittels ist nicht besonders bestimmt. Da die Ätzgeschwindigkeit jedoch in Abhängigkeit von der Art und Konzentration der Säure variiert wird, wird die Bedingung reguliert. Bei dem hier beschriebenen Verfahren wird die Ätzgeschwindigkeit vorzugsweise auf  $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$  oder weniger für eine Kristallkorngröße von  $1 \mu\text{m}$  festgesetzt, da ein übermäßiges Ätzen zu einer Verminderung der Festigkeit des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers führt, obwohl sie abhängig von der Größe der Kristallkörner, welche den porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper bilden, variiert wird.

Bei der Herstellung des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers wird die folgende Ätzmethode vorzugsweise angepaßt. Namentlich besteht der Säureätzschritt vorzugsweise aus dem Schritt des Passierens der Säure in die Poren

des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers, der in einen Säuredurchlaß gesetzt wird, um den Durchlaß abzuschirmen. Wenn der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper in die Säure getaucht wird, wird der poröse gesinterte Körperoberflächenteil merklich geätzt, während das Ätzen des inneren Teils des porösen Sinterkörpers nicht sehr fortschreitet. Wenn der Ätzschritt wie in dieser Erfindung angepaßt wird, kann ein einheitliches Ätzen des inneren Teils des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers einfach durchgeführt werden.

Es ist weiterhin bevorzugt, den Schritt bereitzustellen, bei welchem Ionenaustauscherwasser hindurchlaufen gelassen wird, um die Säure nach Säureätzung ausreichend wegzuwaschen, und eine thermische Behandlung nach dem Trocknen durchzuführen, um die Säurekomponente zu entfernen, die adsorbtiv auf der Oberfläche geblieben ist.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung wird eine Aufschlammung, die ein Kalziumphosphat-Pulver enthält, neu an den Oberflächenteil des Skeletteils des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers angeheftet, getrocknet und gesintert, wodurch eine Schicht des gesinterten Kalziumphosphat-Körpers auf der Oberfläche des Skeletteils des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers geschaffen wird. Die neu geschaffene Schicht des Kalziumphosphat-Sinterkörpers kann in Abhängigkeit von der Sintertemperatur porös oder dicht gemacht werden, obwohl sie in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Kalziumphosphat-Pulvers variiert wird. Im Fall des porösen Körpers kann die Schicht des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers auf der Oberfläche des Skeletteils bereitgestellt werden, ohne die Festigkeit zu reduzieren, da der im wesentlichen dichte Skeletteil in dem inneren Teil enthalten ist und die spezifische Oberfläche des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung erhöht werden kann. Im Fall des dichten Körpers ist der Schnittbereich des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nahezu kreisförmig, da die Aufschlammung kaum an den kantig geformten kommunizierenden Teilen anhaftet. Daher kann die mechanische Festigkeit verbessert werden, ohne den durchschnittlichen Durchmesser der kommunizierenden Teile merklich zu minimieren.

Das Kalziumphosphat-Pulver ist ein Pulver bzw. Puder, welches hauptsächlich zusammengesetzt ist aus beispielsweise  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ,  $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{CaP}_4\text{O}_{11}$ ,  $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  oder ähnlichem, und es enthält ferner eine Verbindung aus der Gruppe von Kalziumphosphat.

In der Verbindung aus der Gruppe von Kalziumphosphat, die dieses Kalziumphosphat-Pulver bildet, kann die Komponente Ca teilweise ersetzt werden durch wenigstens eine ausgewählt aus Sr, Ba, Mg, Fe, Al, Y, La, Na, K, Ag, Pd, Zn, Pb, Cd, H und anderen seltenen Erdmetallen. Die Komponente  $(\text{PO}_4)$  kann teilweise ersetzt werden durch wenigstens eine ausgewählt aus  $\text{VO}_4$ ,  $\text{BO}_3$ ,  $\text{SO}_4$ ,  $\text{CO}_3$  und  $\text{SiO}_4$ . Weiterhin kann die Komponente  $(\text{OH})$  teilweise ersetzt werden durch wenigstens eines ausgewählt aus F, Cl, O,  $\text{CO}_3$ , I und Br.

Solch eine Verbindung aus der Gruppe von Kalziumphosphat kann irgendeine homogene Festlösung bzw. Mischkristall, substituierte Festlösung und interstitielle Festlösung als auch allgemein kristallin sein und umfaßt weiterhin einen nicht stöchiometrischen Defekt.

Ein Arzneimittel zur Förderung von Knochenbildung oder ein Arzneimittel, welches einen anderen Effekt hat, kann auf der Oberfläche des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung adsorbiert sein. Weiterhin kann

ein Arzneimittel zur Förderung von Knochenbildung oder das Arzneimittel, das einen anderen Effekt hat, in den Poren enthalten sein.

Die Oberfläche des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung kann mit einem organischen Material mit hoher Affinität mit dem lebenden Körper, welcher Protein wie beispielsweise Kollagen enthält, bedeckt sein.

Die bioabbaubare Eigenschaft des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung kann gesteuert werden durch Steuerung des Kristallkorns, welches den Skeletteil des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers bildet oder durch Ausscheidung von Kohlenstoffionen in den Korngrenzen. Zum Beispiel kann die bioabbaubare Eigenschaft eines allmählichen Abbaus über eine Periode, die notwendig für eine Bildung eines neuen Knochens ist, oder über zwei Monate bis zu fünf Jahren in den meisten Fällen gegeben sein.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Herstellungsverfahrens gemäß dieser Erfindung werden ein Kalziumphosphat-Pulver und ein organisches Material, welches durch quervernetzende Polymerisation erhartbar ist, in einem Lösungsmittel verteilt oder gelöst, um eine Aufschlammung herzustellen. Namentlich wird das Rohmaterial-Pulver verteilt durch Verwendung einer Kugelmühle, und das durch quervernetzende Polymerisation erhärtbare organische Material wird verteilt oder in dem Lösungsmittel gelöst um eine Aufschlammung zu bilden. Ein Aufschäumungsmittel wird zu der Aufschlammung zugegeben und die Aufschlammung wird bis zu einem vorgeschriebenen Volumen durch Rühren und/oder Gaseinführung zur Bildung einer aufgeschäumten Aufschlammung aufgeschäumt. Ein Quervernetzungsmittel und/oder ein Quervernetzungsinitiator werden zu der aufgeschäumten Aufschlammung gegeben gefolgt von Mischen, und das resultierende Gemisch wird in eine Form eingebracht und durch quervernetzende Polymerisation gehärtet, um einen Kompaktkörper bzw. Pressling ("compact") zu bilden. Bis die Fließeigenschaft durch die quervernetzende Polymerisation nach Aufschäumen verloren ist, erfolgt der Ausfluß des Rohmaterial-Pulvers und des Lösungsmittels von den Kontaktteilen zwischen den angrenzenden Blasen zu den Tripelpunkten (Kammteile) oder Quadrupelpunkten (obere Teile) der Blasen, und die flüssige Membran des Kontaktteils wird fast gleichzeitig dann gebrochen, wenn die Aufschlammung die Fließeigenschaft verliert, um die zwischen den Poren kommunizierenden Teile bzw. die Zwischenporen-Verbindungssteile zu bilden.

Dieser Kompaktkörper bzw. Grünling wird getrocknet und gesintert, um einen porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper zu bilden. Zu diesem Zeitpunkt wird das Trocknen vorzugsweise unter befeuchtenden Bedingungen durchgeführt, um ein Bersten bzw. eine Rissbildung zu verhindern, welche durch den Dimensionsunterschied zwischen dem Inneren und dem Außenren des Kompaktkörpers durch eine plötzliche Reduktion im Feuchtigkeitsgehalt verursacht ist. Das Sintern wird vorzugsweise bei einer Temperatur von  $800^\circ\text{C}$  oder höher und  $1300^\circ\text{C}$  oder niedriger durchgeführt.

Um die Kommunikation zwischen den Poren durch den porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper dieser Erfindung einheitlich zu bewirken, wird die Porosität vorzugsweise auf 55% oder mehr eingestellt. Das Durchsickerungsphänomen ist bei dieser Bedingung für diese einheitliche Kommunikation der Poren beteiligt, und die Kommunikation kann einheitlich durch den porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper mit einer Porosität von 55% oder mehr stabil bewirkt werden, obwohl die kommunizierenden Teile plötzlich von einer bestimmten Porosität erhöht werden.

Die Porosität des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers wird hauptsächlich in Abhängigkeit von der Einfüh-



rungsmenge von Gas in die Aufschlammung, der Kontraktion durch das Trocknen und der Kontraktion durch das Sintern bestimmt. Wenn die Trocknungskontraktion und Sinterungskontraktion vorbereitend bestimmt werden, kann die Porosität des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers durch die Einführung des Gases in die Aufschlammung kontrolliert bzw. gesteuert werden.

Der Porendurchmesser des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers kann gemäß der Art oder Konzentration des oberflächenaktiven Agens, welches als Aufschäummittel zugesetzt wird, der Viskoelastizität der Aufschlammung und der Zeit, bis die aufgeschäumte Aufschlammung die Fließeigenschaft durch quervernetzende Polymerisation verliert, kontrolliert werden.

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung kann ein Knochenfüller einfach hergestellt werden, der das einheitliche Eindringen von Osteoblasten oder ähnlichem in jede Pore ermöglicht, wenn er in einen lebenden Körper eingebracht wird.

#### BEVORZUGTE AUSFÜHRUNGSFORMEN DER ERFINDUNG

Die Erfindung wird weiterhin konkret veranschaulicht gemäß bevorzugter Ausführungsformen.

##### (1) Herstellungsverfahren

###### Beispiel 1

Bei Verwendung von 100 g Hydroxyapatit-Pulver als Rohmaterial-Pulver, 80 g Ionenaustauscherwasser als Lösungsmittel und 12 g Polyethylenimin (feste Komponente 60%, Zahlenwert des durchschnittlichen Molekulargewichts 8000–10500) als eine quervernetzende polymerisierbare organische Komponente, wurden diese in einer Kugelmühle fünf Stunden lang gemischt, um eine Aufschlammung herzustellen. Weiterhin wurden 192 g einer Aufschlammung der selben Zusammensetzung hergestellt, 0,8 g Polyoxyethylen-laurylether (nicht-ionisches oberflächenaktives Agens) als Aufschäummittel wurde dazu gegeben und die resultierende Aufschlammung wurde bis auf 300 cm<sup>3</sup> durch mechanisches Rühren aufgeschäumt, um eine aufgeschäumte Aufschlammung herzustellen. Hierzu wurde 4 g einer Epoxyverbindung (Sorbitolglycidylether) als ein quervernetzendes Agens hinzugegeben, gefolgt von ausreichendem Rühren, und das resultierende Gemisch wurde in eine Form gegeben, stehengelassen und zu dem Zeitpunkt aus der Form freigesetzt, wenn die Fließeigenschaft durch die Quervernetzung verloren ist und die Festigkeit einen behandelbaren Grad zeigt. Nach der Entformung wurde der resultierende Kompaktkörper unter Verwendung eines befeuchtenden Trockners und eines Trockners ausreichend getrocknet, und bei 1200°C gesintert.

Der resultierende poröse gesinterte Hydroxyapatit-Körper hatte eine Porosität von 70%, einen durchschnittlichen Porendurchmesser von 200 µm und einen durchschnittlichen Durchmesser von kommunizierenden Teilen von 70 µm. Die Dreipunkt-Biegefestigkeit war 15 MPa, welches ausreichend für die Verwendung als Knochenfüller war.

Die spezifische Oberfläche dieser Probe betrug 0,06 m<sup>2</sup>/g in einer Messung durch die BET1-Punkt-Methode.

###### Beispiel 2

Der poröse gesinterte Hydroxyapatit-Körper, der gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt wurde, wurde in

einen Durchlass bzw. eine Passage gesetzt, um den Durchfluß abzuschirmen, und verdünnte Salzsäure, eingestellt auf pH 3, würde durch diese Passage für 10 Stunden bei einer Flußrate von 50 cm<sup>3</sup>/min pro cm<sup>2</sup> durch den porösen Hydroxyapatit-Körper geführt. Der resultierende poröse gesinterte Hydroxyapatit-Körper wurde bei 100°C getrocknet und thermisch bei 1000°C behandelt.

Als ein Ergebnis der Beobachtung dieser Probe durch SEM wurden Kristalle von etwa 1 µm auf der Oberfläche des im wesentlichen dichten Skeletteils des porösen Hydroxyapatit-Sinterkörpers bestätigt. Der Korngrenzenanteil um die Kristalle war auf einer Tiefe von etwa 1 µm geätzt.

Dieser poröse Hydroxyapatit-Sinterkörper hatte eine Porosität von 70%, einen durchschnittlichen Porendurchmesser von 200 µm und einen durchschnittlichen Durchmesser des kommunizierenden Teils von 75 µm. Die Dreipunkt-Biegefestigkeit war 12 MPa, welches für die Verwendung als Knochenfüller ausreichend war.

Die spezifische Oberfläche dieser Probe war 0,15 cm<sup>2</sup>/g in einer Messung durch die BET1-Punkt-Methode.

Folglich konnte eine feine unregelmäßige Struktur auf der Oberfläche des im wesentlichen dichten Skeletteils des porösen Hydroxyapatit-Sinterkörpers bereitgestellt werden, ohne eine merkliche Reduzierung in der Festigkeit durch Säureätzung zur Erhöhung der spezifischen Oberfläche zu verursachen.

###### Beispiel 3

Bei Verwendung von 50 g Hydroxyapatit-Pulver als Rohmaterial-Pulver, 100 g Ionenaustauscherwasser als Lösungsmittel und 1 g Polyethylenimin (feste Komponente 60%, Zahlenwert des durchschnittlichen Molekulargewichts 8000–10500) als Binder, wurden diese in einer Kugelmühle fünf Stunden lang gemischt, um eine Aufschlammung herzustellen.

Der poröse Hydroxyapatit-Sinterkörper, der gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt wurde, wurde in diese Aufschlammung getaucht, die überschüssige Aufschlammung wurde abgetropft, und das Trockenlegen wurde weiter durch Luftstrom fortgeführt, um den resultierenden Sinterkörper zu trocknen.

Dieser Prozeß wurde dreimal wiederholt, um einen porösen Hydroxyapatit-Sinterkörper herzustellen, der einen Hydroxyapatitpulver-Kompaktkörper hat, der an der Oberfläche des Skeletteils anhaftet.

Dieses wurde bei 1200°C gesintert. Der resultierende poröse Sinterkörper hat eine Porosität von 65%, einen durchschnittlichen Porendurchmesser von 200 µm und einen durchschnittlichen Durchmesser des kommunizierenden Teils von 68 µm. Die Dreipunkt-Biegefestigkeit war 20 MPa, welches ausreichend für die Verwendung als Knochenfüller war.

Als Ergebnis von SEM-Beobachtung des Skeletteils dieser Probe wurde die Schicht eines im wesentlichen dichten Hydroxyapatit-Sinterkörpers bestätigt, die neu auf der Oberfläche des Skeletteils zugefügt war.

Gemäß diesem Verfahren konnte ein stärkerer poröser Kalziumphosphat-Sinterkörper hergestellt werden, ohne die Mechanismus-Zusammensetzung von Beispiel 1 wesentlich zu verändern.

###### Beispiel 4

Bei Verwendung von 50 g Hydroxyapatit-Pulver als Rohmaterial-Pulver, 100 g Ionenaustauscherwasser als Lösungsmittel und 1 g Polyethylenimin (feste Komponente 60%, Zahlenwert des durchschnittlichen Molekulargewichts

8000–10500) als Binder, wurden diese in einer Kugelmühle fünf Stunden lang gemischt, um eine Aufschlammung herzustellen.

Der poröse Hydroxyapatit-Sinterkörper, der gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt wurde, wurde in diese Aufschlammung getaucht, die überschüssige Aufschlammung abgetropft und das Trockenlegen wurde weiter durch Luftstrom fortgeführt, um den resultierenden porösen Sinterkörper zu trocknen.

Dieser Prozeß wurde dreimal wiederholt, um einen porösen Hydroxyapatit-Sinterkörper herzustellen, der einen Hydroxyapatitpulver-Kompaktkörper besitzt, der an der Oberfläche des Skeletteils angehaftet ist.

Dieses wurde bei 1000°C gesintert. Der resultierende poröse Sinterkörper hatte eine Porosität von 68%, einen durchschnittlichen Porendurchmesser von 200 µm und einen durchschnittlichen Durchmesser von kommunizierenden Teilen von 68 µm. Die Dreipunkt-Biegefestigkeit war 15 MPa, welches ausreichend für die Verwendung als Knochenfüller war.

Als Ergebnis der SEM-Beobachtung eines Schnittes des Skeletteils wurde die Schicht eines im wesentlichen dichten bzw. verdichteten Hydroxyapatit-Sinterkörpers bestätigt, die neu auf der Oberfläche des Skeletteils zugefügt war.

Die spezifische Oberfläche der Probe war 0,5 m<sup>2</sup>/g in einer Messung durch die BET1-Punkt-Methode.

Durch das neue Bereitstellen einer Schicht des porösen Apatit-Sinterkörpers auf der Oberfläche des Skeletteils des porösen Hydroxyapatit-Sinterkörpers in dieser Weise konnte die spezifische Oberfläche des porösen Hydroxyapatit-Sinterkörpers erhöht werden, ohne eine Reduktion in der Festigkeit zu verursachen.

In künstlichen Knochenmaterialien, die aus porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpern der Beispiele 1–4 gebildet sind, sind die Poren, die wechselseitig durch kommunizierende Teile verbunden sind, die einen ausreichenden Querschnitt haben, durch den ganzen Körper hindurch verteilt. Entsprechend erlauben solche künstlichen Knochenmaterialien das Eindringen von Osteoblasten oder ähnlichem in einen lebenden Körper, um einen neuen Knochen zu bilden.

Jedes Rohmaterial oder dessen Zugabemenge und die Bedingungen für das Sintern und ähnliches sind niemals begrenzt auf die in den Beispielen 1–4 konkret beschriebenen.

Die Wirkung dieser Erfindung ist unten beschrieben.

In einem künstlichen Knochenmaterial, welches aus dem porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper dieser Erfindung gebildet ist, sind die Poren, die wechselseitig durch die kommunizierenden Teile, die einen ausreichenden Schnittbereich haben, verbunden sind, über den ganzen Körper verteilt. Entsprechend erlaubt dieses künstliche Knochenmaterial ein ausreichendes Eindringen von Osteoblasten oder ähnlichem in den lebenden Körper, um einen neuen Knochen zu bilden.

Der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper dieser Erfindung kann wechselseitig kommunizierende Poren mit einer hohen Porosität und eine erhöhte spezifische Fläche haben, und er ist nützlich als ein chemisch graduell freisetzendes Basismaterial.

Der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper dieser Erfindung kann auch als ein gewebeinduzierendes Gefäß zum Induzieren von beispielsweise Knochengewebe, Knorpelgewebe in und um das Material in vivo und als ein Gewebekulturgefäß zum Kultivieren von beispielsweise Knochengewebe, Knorpelgewebe innerhalb des Materials in vitro genutzt werden, da es die Poren und kommunizierenden Hohlräumen bzw. Löcher hat, die die Rollen von einem Volkmann-Kanal für Blutgefäßeindringung, wie in einem Knochen beobachtet, und einem Haversian-Kanal, der notwen-

dig für die Versorgung mit Nährstoffen ist, ersetzen können.

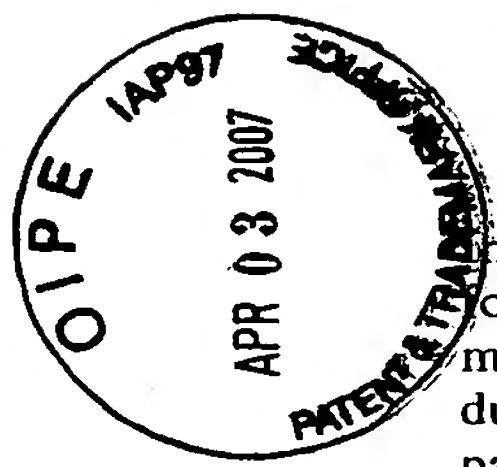
Weiterhin kann eine Kompensation eines beeinträchtigten Teils durchgeführt werden durch Verwendung des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung, der Gewebeinduktion in vivo oder Gewebekultur in vitro ausgesetzt ist.

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers dieser Erfindung kann der oben beschriebene poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper dieser Erfindung einfach hergestellt werden.

#### Patentansprüche

1. Poröser Kalziumphosphat-Sinterkörper, der eine poröse Struktur hat, welche annähernd sphärische Poren umfaßt, die im wesentlichen durch den Körper hindurch miteinander kommunizieren, mit einer Porosität von 55% oder mehr und 90% oder weniger, und der einen durchschnittlichen Durchmesser der zwischen den Poren kommunizierenden Teile von 50 µm oder mehr im Durchschnitt, einen Porendurchmesser von 150 µm oder mehr und eine Dreipunkt-Biegefestigkeit von 5 MPa oder mehr hat.
2. Poröser Kalziumphosphat-Sinterkörper nach Anspruch 1, wobei der Skeletteil des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers aus einem im wesentlichen verdichteten Kalziumphosphat-Sinterkörper besteht, dessen Oberflächenteil feine Unregelmäßigkeiten oder eine Schicht hat, die aus dem porösen Kalziumphosphat-Sinterkörper besteht, und wobei die spezifische Oberfläche des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers 0,1 m<sup>2</sup>/g oder mehr ist.
3. Poröser Kalziumphosphat-Sinterkörper nach Anspruch 1 oder 2, wobei der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper hauptsächlich zusammengesetzt ist aus wenigstens einer der Verbindungen der Kalziumphosphat-Gruppe, die besteht aus CaHPO<sub>4</sub>, Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH, Ca<sub>4</sub>O(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>, CaP<sub>4</sub>O<sub>11</sub>, Ca(PO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> und Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) · H<sub>2</sub>O.
4. Poröser Kalziumphosphat-Sinterkörper nach Anspruch 3, wobei die Komponente Ca teilweise ersetzt sein kann durch wenigstens eine ausgewählt aus Sr, Ba, Mg, Fe, Al, Y, La, Na, K, Ag, Pd, Zn, Pb, Cd, H und anderen seltenen Erdmetallen, die Komponente (PO<sub>4</sub>) teilweise ersetzt sein kann durch wenigstens eine ausgewählt aus VO<sub>4</sub>, BO<sub>3</sub>, SO<sub>4</sub>, CO<sub>3</sub> und SiO<sub>4</sub>, und die Komponente (OH) teilweise ersetzt sein kann durch wenigstens eine ausgewählt aus F, Cl, O, CO<sub>3</sub>, I und Br.
5. Poröser Kalziumphosphat-Sinterkörper nach Anspruch 1 oder 2, wobei der poröse Kalziumphosphat-Sinterkörper aus einem Kalziumphosphat besteht, welches kristallin, ein homogener Mischkristall, ein substitutioneller Mischkristall oder ein interstitieller Mischkristall ist und welches einen nicht-stöchiometrischen Defekt enthalten kann.
6. Verfahren zu Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers, welches Schritte des Herstellens einer Aufschlammung durch Verteilen oder Lösen von Kalziumphosphat-Pulver und einem organischen Material, welches durch quervernetzende Polymerisation erhärtbar ist, in einem Lösungsmittel; Zusetzen eines Aufschäumungsmittels zu der Aufschlammung und Aufschäumen der Aufschlammung bis zu einem vorgeschriebenen Volumen durch Rühren und/oder Gaseinführung, um die Aufschlammung in einen aufgeschäumten Zustand zu bringen; Zusetzen eines quervernetzenden Agens und/oder eines quervernetzenden





Initiators zu der aufgeschäumten Aufschlammung gefolgt von Mischen, Einbringen des resultierenden Gemisches in eine Form und Erhärten des Gemisches durch quervernetzende Polymerisation um einen Kompaktkörper ("Compact") zu bilden; und Trocknen des Kompaktkörpers gefolgt von Sintern umfaßt.

7. Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nach Anspruch 6, bei dem das durch quervernetzende Polymerisation erhärtbare organische Material ein lineares, verzweigtes oder Block-Polymer ist, welches eine Aminogruppe von Polyacrylamid, Polyethylenimin oder Polypropylenimin enthält, und das quervernetzende Agens eine epoxidierte Verbindung ist, die zwei oder mehr Epoxygruppen von Sorbitolpolyglycydylether, Polyglycerolpolyglycydylether, Pentaerythritol-polyglycydylether, Diglycerolpolyglycydylether, Glycerolpolyglycydylether oder Polymethylolpropanpolyglycydylether hat.

8. Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nach Anspruch 6 oder 7, bei dem die Oberfläche des Skeletteils des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers mit einer Säure geätzt wird, um feine Unregelmäßigkeiten auf der Oberfläche des Skeletteils zu schaffen.

9. Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nach Anspruch 8, bei dem der Ätzschritt mit der Säure aus dem Schritt des Eintragens der Säure in die Poren des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers besteht, der in einen Säuredurchlass gesetzt wird, um den Durchlass zu blockieren.

10. Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nach einem der Ansprüche 6 bis 9, bei dem eine Aufschlammung, die ein Kalziumphosphat-Pulver enthält, zur Haftung an die Oberfläche des Skeletteils gebracht wird, der aus einem im wesentlichen verdichteten Kalziumphosphat-Sinterkörper des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers besteht, getrocknet und gesintert wird, um eine Schicht des im wesentlichen verdichteten Kalziumphosphat-Sinterkörpers auf der Oberfläche des Skeletteils des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers bereitzustellen.

11. Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nach einem der Ansprüche 6 bis 10, bei dem eine Aufschlammung, die ein Kalziumphosphat-Pulver enthält, zur Haftung auf die Oberfläche des Skeletteils gebracht wird, der aus einem im wesentlichen verdichteten Kalziumphosphat-Sinterkörper des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers besteht, getrocknet und gesintert wird, um eine Schicht des Kalziumphosphat-Sinterkörpers auf der Oberfläche des Skeletteils des porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers zu schaffen.

12. Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nach einem der Ansprüche 6 bis 11, bei dem das Kalziumphosphat-Pulver hauptsächlich zusammengesetzt ist aus wenigstens einer der Verbindungen der Kalziumphosphat-Gruppe, die aus  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ,  $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{CaP}_4\text{O}_{11}$ ,  $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  und  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  besteht.

13. Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nach Anspruch 12, bei dem die Komponente Ca teilweise ersetzt sein kann durch wenigstens eine ausgewählt aus Sr, Ba, Mg, Fe, Al, Y, La, Na, K, Ag, Pd, Zn, Pb, Cd, H und anderen seltenen Erdmetallen, die Komponente  $(\text{PO}_4)$  teilweise ersetzt sein kann durch wenigstens eine ausgewählt aus  $\text{VO}_4$ ,  $\text{BO}_3$ ,  $\text{SO}_4$ ,  $\text{CO}_3$  und  $\text{SiO}_4$ , und die Komponente  $(\text{OH})$  teil-

weise ersetzt sein kann durch wenigstens eine ausgewählt aus F, Cl, O,  $\text{CO}_3$ , I und Br.

14. Verfahren zur Herstellung eines porösen Kalziumphosphat-Sinterkörpers nach einem der Ansprüche 6 bis 11, bei dem das Kalziumphosphat-Pulver aus einem Kalziumphosphat besteht, welches kristallin, ein homogener Mischkristall, ein substitutioneller Mischkristall oder ein interstitieller Mischkristall ist und welches einen nicht-stöchiometrischen Defekt enthalten kann.